UNIVERSITÉ PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

147

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LENOIR Claude

Né le 18 Mars 1946, à Sainte-Mère-Église (Manche).

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DES CORRÉLATIONS ANATOMO-BIOLOGIQUES DANS L'ACTIVITÉ DES HÉPATITES CHRONIQUES.

Président : Mr. J.-P. ETIENNE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)

1975

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LENOIR Claude

Né le 18 Mars 1946, à Sainte-Mère-Église (Manche).

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DES CORRÉLATIONS ANATOMO-BIOLOGIQUES DANS L'ACTIVITÉ DES HÉPATITES CHRONIQUES.

Président : Mr. J.-P. ETIENNE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)

1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre ETIENNE

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse et de m'en donner le sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Ernest MARTIN

Qui m'a fait profiter de ses précieux conseils et de sa compétence.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0032

A Monsieur le Professeur Jean-Claude CHAPUT

A Mademoiselle le Docteur Catherine BUFFET

dont les aides m'ont été indispensables.

A Monsieur le Professeur E. HOUSSET

A Monsieur le Docteur BLANCHON

A Monsieur le Docteur J. TOULET

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance pour les documents qu'ils ont mis à ma disposition.

A mon épouse

Pour Colas

Pour Guillaume

Pour Jacques-Arnaud

Pour mes parents

ETUDE DES CORRELATIONS ANATOMO-BIOLOGIQUES

DANS L'ACTIVITE DES HEPATITES CHRONIQUES

P L A N

- INTRODUCTION.
- MATERIEL D'ETUDE.
- METHODE D'ETUDE.
- RESULTATS DE L'ETUDE CORRELATIVE ANATOMO-BIOLOGIQUE DANS CHACUN DES QUATRE GROUPES INDIVIDUALISES APRES LES AVOIR PRESENTES.
- DISCUSSION :
  - . Discussion des critères retenus.
  - . Discussion dans chacun des quatre groupes.
  - . Discussion globale.
- CONCLUSION.
- TABLEAUX regroupant l'étude corrélative par groupe.
- 12 OBSERVATIONS résumées représentatives de concordance et de discordance anatomo-biologique.
- BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Le terme d'"hépatité chronique" est imprécis et ambigu. Il peut s'appliquer à toute atteinte hépatique inflammatoire anormalement prolongée. Le critère de la chronicité est, dans ces conditions, la persistance au-delà d'un certain délai (très variable d'ailleurs d'un auteur à l'autre) des lésions hépato-cellulaires dont l'existence est attestée par l'élévation des transaminases et/ou des gammaglobulines (1). Ce cadre nosologique, défini par des critères exclusivement cliniques et biologiques, englobe des affections aussi disparates sur le plan anatomique que l'hépatite aiguë à rechute, l'hépatite chronique persistante, l'hépatite subaiguë, l'hépatite chronique active et la cirrhose évolutive.

En 1968, un groupe international d'anatomo-pathologistes a établi une classification beaucoup plus restrictive de l'hépatite chronique basée sur l'aspect histologique (2). Pour ces auteurs, le critère de la chronicité est la présence, dans les espaces portes, d'une infiltration inflammatoire essentiellement constituée de cellules mononucléées. Cette "pontite" est la lésion exclusive ou dominante ; des lésions intralobulaires d'hépatite aiguë peuvent être présentes, mais passent à l'arrière-plan. Ainsi définie, l'hépatite chronique peut se subdiviser en deux sous-groupes selon l'agressivité de l'infiltration inflammatoire portale vis-à-vis du parenchyme contigu :

a)- L'hépatite chronique persistante se caractérise par une infiltration portale comportant peu de fibrose et pénétrant à peine dans les lobules adjacents dont la lame bordante externe est discrètement entamée et présente très peu d'altérations hépato-cellulaires. La structure lobulaire est donc conservée.

b)- L'hépatite chronique agressive, au contraire, se caractérise par la dissociation plus ou moins profonde de cette lame, par une infiltration fibro-inflammatoire portale qui peut mutiler le lobule et en modifie la structure, sans cependant qu'apparaissent de néonodules de régénération. Au contact de cette infiltration inflammatoire, les hépatocytes sont isolés en petits groupes, se clarifient, puis se nécrosent, l'ensemble donnant l'aspect de nécrose parcellaire périlobulaire, habituellement appelée "piecemeal necrosis". Les reliquats épithéliaux peuvent prendre un aspect de néocanalicules biliaires rapidement englobés par les cellules inflammatoires.

Cette classification, jugée trop restrictive, n'est pas unanimement acceptée, par exemple par BOYER et KLATSKIN (3). SUMMERSKILL, en particulier, utilise le terme plus général de "maladie chronique active du foie" (1), regroupant l'hépatite chronique agressive, l'hépatite subaiguë, en pont ou multilobulaire, chacune pouvant ou non être parvenue au stade de cirrhose. Quel que soit le moment évolutif et le type des anomalies histologiques, ces malades présentent des caractères mixtes de chronicité et d'activité :

a)- La date de passage à la chronicité est difficile à déterminer ; elle est arbitrairement fixée au sixième mois par S. SHERLOCK (4), MISTILIS (5), CAROLI (41) ; parfois, le délai exigé est plus court : 10 semaines par exemple, pour SUMMERSKILL (1), pour qui le type de "maladie chronique active sévère" qu'il décrit doit être précocement traité.

b)- Le terme d'activité est fréquemment utilisé pour décrire des manifestations cliniques : c'est l'hépatite chronique active (H.C.A.) ; mais il a aussi une signification histologique et biologique : histologiquement, c'est "l'étendue de la nécrose hépato-cellulaire, le degré d'infiltration inflammatoire et de la prolifération kuppferienne" (7). Biologiquement, c'est le degré de l'hypertransaminasémie et de

l'hypergammaglobulinémie (7)(8)(9). C'est dans ce sens large d'activité que nous emploierons dans cette étude le terme d'hépatite chronique active, qui peut donc présenter une activité biologique et/ou histologique. C'est la corrélation entre ces deux activités que nous nous proposons d'analyser.

MATERIEL D'ETUDE

Depuis 1968, 70 hépatites chroniques ont été diagnostiquées et suivies dans les services hospitaliers parisiens (Pr. J.-P. ETIENNE, Pr. E. HOUSSET, Dr. J. TOULET et Dr. BLANCHON).

Pour être retenus dans cette étude, les malades devaien répondre à l'ensemble des critères suivants :

1)- Leur maladie hépatique devait être chronique : C'est ainsi que tous les malades retenus ont présenté, pendant au moins 6 mois d'évolution, des anomalies hépatiques attestant de la chronicité de la maladie.

2)- Leur histologie hépatique correspondait au minimum à l'aspect de l'hépatite persistante décrit par le Groupe international d'Anatomo-pathologistes (2). Le fragment biopsique devait être de taille suffisante : supérieure à 8 mm de longueur.

3)- Il ne devait pas y avoir une autre cause de lésion hépatique, telle une hémochromatose, une insuffisance cardiaque, un obstacle sur la voie biliaire principale, un éthylisme une maladie de Wilson (10), une colite ulcéreuse (4) ou des métastases hépatiques (15).

4)- Leur hépatopathie ne devait pas être un cas frontière avec la cirrhose biliaire primitive ; on connaît, en effet, des hépatopathies chroniques inclassables ayant des caractères évocateurs à la fois de l'H.C.A. et de la cirrhose biliaire primitive (11)(12). Ces malades ont, sur le plan biologique, une cholestase souvent très marquée, une cytolyse discrète et l'absence d'anticorps anti-mitochondries. Sur le plan histologique, tous les aspects peuvent s'observer, du foie presque normal, à l'hépatite chronique, à la cholangio-

lite et à la cirrhose. 3 malades ainsi inclassables ont été éliminés.

Ainsi, ces critères sélectifs ne m'ont permis de retenir, pour notre étude, que 43 cas d'hépatite chronique. Il convient de préciser que tous nos malades étaient des adultes, qu'aucun ne s'adonnait à la drogue, ni ne prenait les médicaments suivants : oxyphénisatine (6), méthyldopa (13) et isoniazide (14). Certaines des observations d'hépatite chronique au stade de cirrhose ont été incluses dans cette étude, mais à la double condition :

- que la cirrhose ne soit pas due à une pathologie associée (alcoolisme, hémochromatose, insuffisance cardiaque, obstacle sur la voie biliaire principale) ;

- qu'elle soit agressive histologiquement et/ou active biologiquement.

Ces observations correspondent aux cirrhoses actives post-hépatitiques et cryptogénétiques.

METHODE D'ETUDE

1/- En plus des examens et de la surveillance cliniques, les malades ont eu de nombreux bilans biologiques hépatiques comportant les examens suivants : dosages des transaminases T.G.O. et T.G.P., des phosphatases alcalines et de la bilirubine, examens d'hémostase, électrophorèses des protides, tests au thymol et souvent une clearance fractionnelle de la B.S.P. à la 45ème minute.

2/- La recherche et le titrage de l'Antigène Hbs (ou antigène Australia) ont été pratiqués chez 42 malades. Ils l'ont été dans les plus anciennes observations par immunodiffusion ou électro-immuno-diffusion (EID) et souvent répétés. Dans certaines observations plus récentes, la recherche de l'Ag Hbs a été faite par des méthodes plus sensibles : chez 9 malades par fixation du complément, chez 16 autres par technique d'hémagglutination (H) ou radio-immunologique (RI).

3/- Les anticorps anti-tissu (Ac AT) ont été recherchés par la méthode d'immunofluorescence indirecte de Coons.

L'anticorps antimuscle lisse (Ac AML) a été recherché chez 41 malades ; l'anticorps antinoyau (Ac AN) chez 37 ; l'anticorps antimitochondries (Ac AM) chez 28 ; l'anticorps anti-acide désoxyribonucléique (Ac A.ADN) chez 9. Chez 20 malades, l'Ac AML et l'Ac AN ont été recherchés deux fois ou plus.

Nous n'avons pas retenu les titres faibles d'Ac AT et n'ont été considérés comme positifs que les titres suivants

$\geqslant$ 1/40 pour l'Ac AML
$\geqslant$ 1/100 pour l'Ac AN
$\geqslant$ 1/100 pour l'Ac AM
$\geqslant$ 20 % pour l'Ac ADN.

4/- Ont été également entrepris :

- une recherche de cellules L.E. dans 17 cas ;
- un dosage des immunoglobulines et du complément sérique, un titrage du Latex Waaler Rose, mais trop irrégulièrement pour être analysés dans cette étude.

5/- Une laparoscopie a été faite chez 25 sujets et répétée chez 6.

Elle a permis de constater

- soit un foie ferme et remanié d'hépatite chronique avec aspect congestif, dépressions cupuliformes sur sa surface alternant avec des zones plus saillantes ;

- soit une cirrhose dont le diagnostic est certain parce que :

. soit le foie est globalement nodulaire, type pomme de terre ;

. soit le foie présente une cirrhose micro ou macronodulaire avec hypertension portale.

Nous avons voulu ainsi éliminer les macronodules localisés qu'on observe parfois dans les hépatites chroniques sans cirrhose constituée (54).

6/- Matériel histologique.

84 prélèvements hépatiques sont analysables :

- 2 proviennent d'autopsies ;
- 1 correspond à un prélèvement per-opératoire ;
- 81 correspondent à des biopsies :
  . faites ou non sous laparoscope ou par voie transcutanée intercostale,
  . par aiguille de Menghini, rarement de Van Silverman,
  . 24 ont été faites par Drill-biopsie.
- Les 43 malades ont eu au moins 1 biopsie,
  15 en ont eu 2,
  13 en ont eu 3 ou plus.

- Tous ces prélèvements ont une longueur supérieure à 8 mm.
  8 ont entre 8 et 10 mm.
  40 " entre 10 et 20 mm.
  36 " plus de 20 mm.

- Ces prélèvements ont généralement été examinés après trois colorations :
  . l'hématine éosine safran de routine,
  . le trichrome de Masson pour étude du collagène,
  . le Gordon-Sweet pour l'étude de la réticuline.
  Parfois en plus par un Van Guison destiné à mieux préciser la fibrose.

La majorité des lames avaient été initialement interprétées par le Pr. Ag. E. MARTIN, qui les a réexaminées comparativement les unes aux autres sans renseignements cliniques et revues une troisième fois avec ces renseignements. Une grille des lésions élémentaires a été établie pour cette analyse et qui permettait d'apprécier :

1)- Dans le lobule :

- le degré de stéatose, de ballonnisation, de nécrose focale, de fréquence de corps de Connulman et de bile intra- et extra-cellulaire ;

- le degré de prolifération küppferienne et l'importance et le type d'infiltration inflammatoire monomorphe ou polymorphe ;

- le degré de fibrose avec au maximum la fibrose en pont et un aspect annulaire ;

- l'aspect de la structure lamellaire qui va de la normale à la désorganisation majeure et au nodule de régénération.

2)- Au niveau de l'espace porte :

- le degré de nécrose parcellaire périlobulaire ou "piecemeal necrosis",
de fibrose,

de l'inflammation, en en notant le type et le degré d'altération canalaire.

Il est apparu rapidement impossible de rassembler les différents aspects lésionnels dans les deux cadres pathologiques du groupe international (2), ce qui nous a fait adopter une classification en quatre grades :

- Grade I : L'espace porte est discrètement élargi et peu inflammatoire, avec absence de "piecemealnecrosis" et d'altérations canalaires. Le parenchyme est normal ou subnormal, avec tout au plus quelques petits foyers inflammatoires ou de discrètes altérations cytoplasmiques.

- Grade II : L'inflammation portale et déjà la fibrose sont plus nettes ; surtout, la lame bordante n'est plus rigoureusement intacte. Le parenchyme est normal ou contient de discrètes lésions de cytolyse et d'inflammation.

- Grade III : Il correspond à l'aspect agressif. La lame bordante est fortement dissociée et le parenchyme avoisinant présente de nombreux foyers de"piecemealnecrosis". Le lobule est plus ou moins profondément infiltré par une réaction fibro-inflammatoire à point de départ portal avec déjà des aspects de fibrose en pont (ou "bridging"). Les altérations canalaires sont fréquentes.

- Grade IV : Il correspond à une disposition annulaire de la fibrose avec désorganisation de la trame réticulinique : c'est la cirrhose, dont histologiquement on peut chiffrer l'agressivité par l'importance de la nécrose hépatocellulaire et de la réaction inflammatoire, séparant ainsi un grade IV-A agressif d'un grade IV-B peu agressif.

Le grade N correspond à une histologie normale.

7/- Conduite du travail.

Pour chaque hépatite chronique, on peut regrouper

l'ensemble des données clinico-biologiques et histologiques qui permettront de savoir si elle est active ou non.

Nous avons fixé comme critère d'activité biologique l'association d'une élévation des transaminases T.G.O. supérieure ou égale à 5 fois la normale (T.G.O. $\geqslant$ X 5) et de gammaglobulines supérieures ou égales à 20 g/l (γ glob. $\geqslant$ 20 g/l),

et comme critère d'agressivité histologique : le grade III ou IV-A.

Une hépatite chronique peut être considérée comme active, parce qu'elle est active biologiquement et/ou agressive histologiquement.

Si, au moment du prélèvement hépatique, elle présente une activité biologique et une agressivité histologique, nous dirons qu'il y a concordance.

Si elle n'est seulement qu'agressive histologiquement, nous dirons qu'il y a discordance, la biologie étant en défaut.

Si elle n'est seulement qu'active biologiquement, là encore il y a discordance, c'est l'histologie qui est en défaut.

De même, sous traitement :

- si, au moment du prélèvement hépatique, l'activité biologique et l'agressivité histologique sont, soit encore présentes, soit ont disparu simultanément, il y a concordance ;
- si une a disparu alors que l'autre persiste, il y a discordance.

Ainsi analysera-t-on :

- un premier groupe de 8 malades qui ne présentent ni activité biologique ni agressivité histologique ;
- puis 35 malades qui présentent une agressivité histologique et/ou une activité biologique, permettant donc

une étude corrélative et que l'on a subdivisés en trois groupes, selon le "marqueur immunologique" qui y est retrouvé (+) :

10 malades ont une H.C.A. à Ac AT,
15 malades ont une H.C.A. à Ag Hbs,
10 malades ont une H.C.A. sans Ac AT ni Ag Hbs.

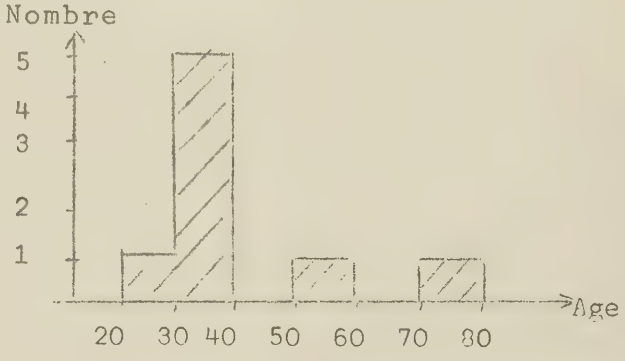
(+) Dans chaque groupe, nous avons noté le taux des TGO en Unités Frankel (Normale < 45 UF) et des gammaglobulines, avant de débuter le traitement, afin de calculer pour chaque groupe un taux moyen $m \pm SE$ $\left(SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}\right)$.

R E S U L T A T S

I/- GROUPE DE L'HEPATITE CHRONIQUE NON ACTIVE.

Ce groupe comprend 8 malades : 6 hommes, 2 femmes, de 24 à 80 ans, 5 étant dans la 4ème décade.

Figure 1



Le tableau clinique et biologique est très peu perturbé : les TGO sont à 150 UF ± 39 (m ± SE) ; les gammaglobulines sont à 12 g/l ± 0,9 (m ± SE).

Les Ac AT sont négatifs (à l'exclusion d'un cas où, à deux reprises, les Ac anti-estomac furent retrouvés à 1/500 et 1/1000). L'Ag Hbs a été retrouvé chez 6 malades.

Ces malades ont été surveillés à partir du diagnostic d'hépatite chronique, de 0 à 5 ans. Aucun passage à la cirrhose n'a été constaté.

Cette maladie n'est pas agressive au sens histologique, ni active au sens biologique où nous l'avons définie. Il n'y a jamais de grade III.

2 malades ont un grade I,

6 " " un grade II.

Les gammaglobulines sont normales.

Les transaminases TGO fluctuent entre la normale et X5

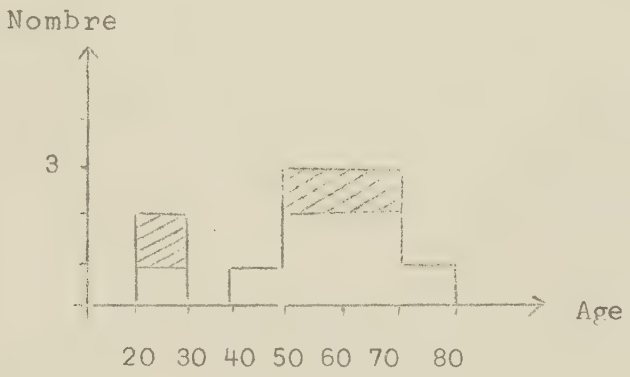
II/- GROUPE DE L'H.C.A. à Ac AT.

A)- Présentation du groupe (Observations n° 1 à n° 10).

Il comprend 10 malades, dont 3 sont vus d'emblée au stade de cirrhose. Il n'y a que des femmes.

La figure 2 montre leur répartition en fonction de l'âge.

Figure 2



(L'aire hachurée correspond aux cirrhoses).

8 des 10 malades ont été surveillées à partir du diagnostic d'hépatite chronique pendant plus de 15 mois. Les 2 autres ont eu une période de surveillance de moins de 15 mois

Cliniquement et biologiquement, il s'agit de maladies inflammatoires avec fièvre, arthralgies, arthrite, hépatalgies, éruptions cutanées ; les T.G.O. sont à 605 UF ± 144 (m ± SE), les gammaglobulines à 27,4 g/l ± 3 (m ± SE). Il n'y a jamais eu de cellules L.E.. Par définition, ces malades ont tous des Ac A.T..

L'Ac AML est retrouvé chez 8 malades.
L'Ac AN " " " 6 malades.
L'Ac A. ADN " " 2 malades.
L'Ac AM n'est retrouvé chez aucun.

Les Ac AML et AN sont simultanément retrouvés chez 4 malades ; 2 les ont même associés à un troisième : l'Ac A.ADN

Evolution :

Toutes ces malades bénéficient de la corticothérapie, associée 4 fois aux immuno-suppresseurs.

- 4 normalisent leur bilan hépatique, y compris la clearance fractionnelle de la BSP, et leur histologie hépatique. Une cependant rechutera 9 mois plus tard.
- 4 améliorent leur bilan hépatique sous corticothérapie, mais il n'y a pas eu de contrôle histologique.
- 2 sont peu améliorées sous corticothérapie.

B)- Etude de la corrélation anatomo-biologique.

1/- Avant traitement, la corrélation peut être étudiée chez 7 malades.

- 5 présentent une bonne concordance : il y a un grade histologique III, les TGO sont $\geqslant$ X 5 et les gammaglobulines $\geqslant$ 20 g/l (Observations n° 1, 3, 4, 5, 6)
- 2 présentent une discordance :
  . 1 malade (Obs. n° 7) a 2 biopsies de grade III avec des TGO X 2 et X 3 et des gammaglobulines à 13 et 15 g/l.
  . 1 malade (Obs. n° 9) a une biopsie de grade II, alors que les TGO sont X 5 et les gammaglobulines à 24 g/l.

2/- Sous ou après traitement, la corrélation peut être étudiée chez 7 malades.

- 4 présentent une bonne concordance (Obs. n° 1,2,3,4).
- 1 malade (Obs. n° 7) a une discordance pendant toute sa corticothérapie, l'agressivité histologique contrastant avec l'absence d'activité biologique.
- 2 autres malades apparemment présentent une discordance : elles ont un grade III avec, pour l'une l'absence d'activité biologique (Obs. n° 10), pour l'autre des gammaglobulines $<$ 20 g/l (Obs. n° 3).

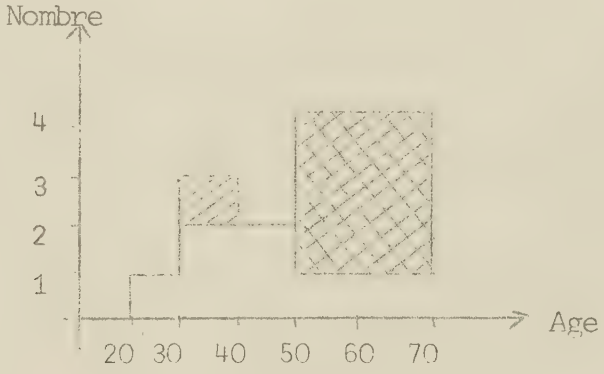
Le cas de ces malades, nous le verrons, doit être discuté, car leur étude corrélative a été faite en début de corticothérapie.

III/- GROUPE DE L'H.C.A. à Ag Hbs (+).

A)- Présentation du groupe (Observations n° 11 à n° 25).

Ce groupe comprend 15 malades dont 8 sont d'emblée vus au stade de cirrhose. Il y a 7 femmes, dont 3 infirmières, et 8 hommes. La figure 3 montre la répartition en fonction de l'âge.

Figure 3



(En hachuré, les cas de cirrhose).

10 des 15 malades ont bénéficié d'une surveillance d'au moins 15 mois, à partir de la date du diagnostic d'hépatite chronique. 5 ont eu une surveillance inférieure à 15 mois.

Dans ce groupe, plus fréquemment, il y a une insuffisance hépato-cellulaire dont 2 majeures avec syndrome oedémato ascitique. Les T.G.O. sont à 293 UF $\pm$ 58 (m $\pm$ SE), les gammaglobulines à 20,2 g/l $\pm$ 1,7.

Tous ces malades ont l'Ag Hbs. Il faut noter, dans ce groupe, les caractères particuliers de 4 des cirrhoses : pour 2 d'entre elles, l'Ag Hbs (+) ne peut être retrouvé que grâce

à la méthode radio-immunologique ; pour les 2 autres, sous corticothérapie, seule ma méthode d'hémagglutination restait positive, les autres méthodes antérieurement positives devenant alors trop peu sensibles.

2 des 8 cirrhoses ayant l'Ag Hbs avaient simultanément :

- l'une, des Ac AN à 1/2000 qui se sont négativés sous corticothérapie ;
- l'autre, des Ac AML à 1/500 (sans qu'on puisse en préciser l'évolution).

Evolution :

Tous ont subi une corticothérapie, associée chez 4 aux immuno-suppresseurs.

10 ont une évolution sous traitement suffisamment longue (> 1 an) avec contrôles biopsiques.

. Pour 5, qui n'avaient pas initialement de cirrhose les signes biologiques se normalisent, mais,
si 2 acquièrent une histologie de grade IV ou I,
1 acquiert une histologie de cirrhose (grade IV-B),
et les 2 autres restent agressives histologiquement.

. Pour les 5 initialement cirrhotiques :
3 n'ont plus d'activité biologique ni d'agressivité histologique,
2 ne s'améliorent pas sous corticothérapie (1 décède d'hépatome).

B)- Etude de la corrélation anatomo-biologique chez les 15 malades.

1)- Avant traitement, la corrélation ne peut être étudiée que dans les 8 cas qui ont bénéficié d'un contrôle histologique pré-thérapeutique.

- 3 présentent une concordance (obs. n° 14, 15, 16).

- 5 une discordance, l'agressivité histologique contrastant avec l'absence d'activité biologique (Obs. n° 17, 18, 23, 24, 25).

2)- Sous ou après traitement, la concordance ne peut être étudiée que chez 12 malades.

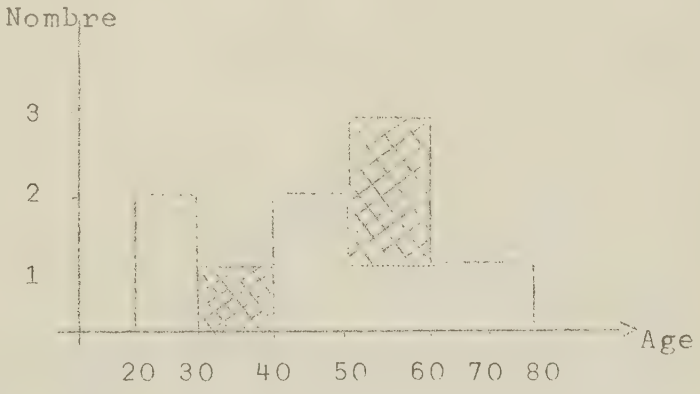
- 6 ont une bonne concordance (Obs. n° 15, 17, 18, 19, 20, 21).
- 3 ont une discordance : l'agressivité histologique persiste, alors que l'activité biologique a disparu (Obs. n° 16, 22, 23).
- 3 apparemment ont une discordance ; mais, comme dans l'observation n° 5, leurs cas doivent être discutés car leur étude corrélative a été faite en début de corticothérapie (Obs. n° 11, 12, 13).

IV/- GROUPE DE L'H.C.A. SANS Ac AT ni Ag Hbs.

A)- Présentation du groupe (Observations n° 26 à 35).

Il s'agit de 10 malades, dont 3 sont vus d'emblée au stade de cirrhose. Il y a 6 hommes et 4 femmes. La figure 4 montre leur répartition en fonction de l'âge.

Figure 4



(En hachuré, les 3 cirrhoses)

6 des 10 malades ont eu une surveillance de plus d'un an à partir de la date du diagnostic d'hépatite chronique.

4 ont une surveillance inférieure à un an.

Par définition, ces malades n'ont pas d'Ac Anti-tissus à un titre significatif. 2 ont un titre faible d'Ac AML et AN.

Les T.G.O. sont à 405 UF ± 89 (m ± SE).

Les gammaglobulines sont à 16,8 g/l ± 1,8 (m ± SE).

Evolution :

9 ont été mis à la corticothérapie, trois fois associée aux immuno-suppresseurs.

- 1 malade décède en 7 mois, dans un tableau d'insuffisance hépatique sévère avec, à la vérification anatomique, un aspect d'hépatite subaiguë cirrhogène.

- Pour les 5 dont l'évolution est suffisamment longue sous traitement avec surveillance histologique, il y a toujours eu disparition de l'activité biologique (avec en plus, dans les 4 cas où elle a été faite, une clearance fractionnelle de la BSP normale) ; mais, dans 4 de ces 5 cas, la dernière biopsie était de grade II ou III, attestant donc de l'absence de guérison histologique et, dans un de ces cas, il y eut une forte rechute cytolytique.

B)- Etude de la corrélation anatomo-biologique.

Avant traitement, la corrélation peut être étudiée chez 9 malades :

- 3 présentent une concordance (Obs. n° 30, 31, 32).
- 6, une discordance, l'activité biologique y étant en défaut (Obs. n° 26, 27, 28, 29, 33, 34).

Sous traitement, la corrélation ne peut être étudiée que chez 5 malades :

- 2 présentent une concordance (Obs. n° 32, 35).
- 3, une discordance, avec là encore une activité biologique en défaut (Obs. n° 26, 27, 31).

V/- Bien que les stades cirrhotiques aient été analysés dans chacun des groupes précédents, nous pouvons cependant les rassembler.

Il y a 14 malades qui sont d'emblée vus au stade de cirrhose.

- Chez 2, n'ayant pas eu de laparoscopie, le diagnostic de cirrhose a été fait histologiquement.

- Chez 12, le diagnostic a été fait par la laparoscopie.

Ces 12 malades, pour suivre l'évolution de leur cirrhose active, ont eu, tous réunis, 24 biopsies. 6 seulement ont été interprétées par l'anatomo-pathologiste comme cirrhose constituée, ou, en d'autres termes, 8 des 12 malades n'ont eu aucune de leurs biopsies témoignant d'une cirrhose constituée.

D I S C U S S I O N

I/ - DISCUSSION DES CRITERES.

1/- Chiffrer biologiquement l'activité est, bien sûr, arbitraire. L'association TGO $\geqslant$ X 5 et gammaglobulines $\geqslant$ 20 g/l a été prise d'après les données de la littérature. MISTILIS (18), PIROTTE (17) évoquent ces chiffres. SUMMERSKIL, dans les critères de sélection de son protocole thérapeutique (1), exige, pendant au moins 10 semaines, des T.G.O. $\geqslant$ X 10 ou l'association de T.G.O. $\geqslant$ 15 et gammaglobulines X 2. Nous pensons, avec COOKE et SHERLOCK (8), qu'il s'agit de chiffres trop élevés en pratique courante. SUMMERSKIL les a retenus pour avoir un groupe de "maladies chroniques actives du foie sévères". Il faut également noter que, sous intense corticothérapie, le taux des transaminases et des gammaglobulines peut chuter rapidement.

L'amélioration histologique ne s'étant pas encore faite, nous avons, dans ces cas, apparemment une discordance, mais qui ne peut être considérée comme telle si l'activité biologique existait avant traitement. C'est le cas de 5 observations de cette étude (Obs. n° 3, 10, 11, 12 et 13), que nous ne retiendrons pas, bien sûr, comme discordantes, l'étude corrélative ayant été faite moins de trois semaines après le début de la corticothérapie.

2/- La majorité des auteurs pensent que l'agressivité histologique est bien représentée par l'importance de la nécrose hépato-cellulaire et le degré d'inflammation portale et de la prolifération küppferienne (7). L'"hépatite lobulaire" de POPPER (19) ne fait pas partie des hépatites chroniques quand elle est isolée, puisque les lésions sont lobulaires, épargnant l'espace porte.

Notre classification en 4 grades d'H.C., comme celle du groupe international, n'a pas individualisé le groupe de l'hépatite subaiguë avec nécrose en pont ou multilobulaire, décrite par BOYER (3) et SUMMERSKILL (1). Nous l'avons peu rencontrée et ces malades, par ailleurs, avaient des critères histologiques de grade III ou IV-A.

3/- La séparation des H.C.A. en trois groupes, selon la présence ou non des "marqueurs immunologiques" (Ac AT et Ag Hbs) qui y sont retrouvés, est reconnue par de nombreux auteurs, tels BULKEY (20), CAROLI (41), CHRISTOFFERSEN (22), DIETRICHSON (55), S. SHERLOCK (4), VISCHER (21), qui volontiers opposent l'H.C.A. à Ag Hbs, à l'H.C.A. à Ac AT. Cette dernière survient surtout chez la femme ; le début en est insidieux ; il y a davantage de manifestations systémiques et, comme nous l'avons retrouvé, les transaminases et les gammaglobulines y sont plus élevées. Cette classification également rend compte des deux étiologies souvent évoquées pour l'H.C.A. : l'étiologie virale et "auto-immune", mais les séparations de cette classification sont-elles bien nettes ?

BULKEY (20) et VISHER (21), dans une série respectivement de 30 et 85 H.C.A., trouvent une mutuelle exclusion entre l'Ag Hbs et les Ac AT. CHRISTOFFERSEN (22), dans 33 H.C.A., ne trouve qu'une seule fois simultanément l'Ag Hbs et des Ac AT, mais à faible titre. SHERLOCK (23) note également qu'on ne retrouve pas habituellement l'Ag Hbs et l'Ac AML chez un même malade, et que, s'ils coexistent, les titres d'Ac AML sont faibles. Cependant, DUDLEY (24), dans une série de 73 H.C.A., trouve 3 cas ayant simultanément l'Ag Hbs et des Ac AML $\geq$ 1/40. Dans un cas de WRIGHT, en 1970, l'Ag Hbs est présent à la phase initiale et l'Ac AML absent ; puis au 6ème mois, à un stade de cirrhose, l'Hbs a disparu et l'Ac AML est à un titre élevé. HADZIYANNIS rapporte 3 cas semblables. Dans notre série, nous avons 2 cirrhoses qui ont simultanément l'Ag Hbs et soit l'Ac AML, soit l'Ac AN (+).

Cette classification immunologique, qui n'est d'ail-

(+) Elles ont été classées dans le groupe des H.C.A. à Ag Hbs.

leurs pas unanimement admise par exemple par POPPER (26) et VERNACE et SCHAFFNER (27), n'a pas encore, à notre connaissance, bénéficié d'une étude comparée en vue de préciser si ces groupes ont une évolution, un pronostic et des indications thérapeutiques différents. Notre série a été divisée en ces trois groupes, afin d'y préciser pour chacun le degré et le type de discordance anatomo-biologique.

II/- DISCUSSION ANALYTIQUE DES DIFFERENTS GROUPES.

1/- Les malades de notre groupe de l'HC non active forment un ensemble homogène : à au moins 6 mois de l'épisode ictérique initial, ils ont au maximum une asthénie discrète, parfois une hépatomégalie ferme, des transaminases fluctuant entre la normale et X 5, et des gammaglobulines très souvent normales. Il n'y a jamais d'insuffisance hépato-cellulaire, mais la clearance fractionnelle de la BSP est souvent pathologique, avec une rétention à la 45ème minute supérieure à 5 %, pouvant atteindre 30 %. Aucune des évolutions les plus longues ne s'est faite vers la cirrhose. L'Ag Hbs y est retrouvé présent et persistant chez 6 malades sur 8.

Ce groupe correspond à celui qui est habituellement individualisé par une histologie de type persistant, d'après la classification internationale (2), tel qu'il a été analysé par S. SHERLOCK, dans une étude de 20 cas (28) et PIROTTE dans 13 cas (17). Leurs constatations diffèrent des nôtres sur deux points :

. l'absence dans leurs séries de l'Ag Hbs, alors que nous le retrouvons dans 75 % des cas ;

. l'hypergammaglobulinémie, retrouvée parfois par S. SHERLOCK dans la première année, ce que nous n'avons pas constaté.

L'intérêt pour nous d'avoir étudié ce groupe non actif est de montrer que le grade II y est fréquent, puisque

retrouvé dans 75 % des cas.

2/- Les 10 malades du groupe de l'H.C.A. à Ac AT correspondent bien au type de l'H.C.A. décrit par de nombreux auteurs, WALDENSTROM (42), MACLACHLAN (37), MISTILIS (5), SUMMERSKIL (7), MACKAY (29), SHERLOCK (4), atteignant la femme entre 40 et 60 ans, caractérisée par des signes systémiques, un grand syndrome inflammatoire, des Ac AT type AML ou AN à taux élevés, une histologie hépatique de type agressif avec risque cirrhogène.

De ces 10 malades, 6 ont une bonne corrélation pendant toute leur évolution : initialement, ils présentent une histologie de grade III avec une activité biologique concordante, et après traitement, ils normalisent leur bilan hépatique (y compris leur clearance fractionnelle de la BSP à la 45ème minute) avec alors, pour les 4 malades qui ont eu un contrôle histologique après traitement, soit une histologie normale, soit un grade I. 2 de ces 6 malades ont eu une biopsie en cours de traitement qui est de grade II, correspondant donc à un stade d'amélioration histologique.

2 observations, la n° 7 et la n° 9, sont les exemples des deux types possibles de discordance, l'une par défaut de la biologie, l'autre au niveau de l'histologie. C'est dans cette dernière observation que le grade II apparaît comme un "équivalent d'agressivité".

Les 2 autres observations, où il n'y a pas de discordance dans le sens où on l'a définie, soulignent également la signification du grade II : dans l'une (obs. 8), il se présente comme un stade histologique d'aggravation, précédant une poussée d'activité de la maladie ; dans l'autre (obs. 10), comme un stade d'amélioration histologique à distance du traitement, parallèlement à la normalisation des TGO et des gammaglobulines.

3/- Le groupe de l'H.C.A. à Ag Hbs est numériquement le

plus important : 40 % de nos HCA ont l'Ag Hbs. Ce pourcentage est élevé, se rapprochant de celui des séries italiennes (56), espagnoles (57), autrichiennes (58) et grecques (34). A ce sujet, deux points doivent être précisés.

a)- Ce pourcentage est très variable à travers le monde.

Ainsi, l'Ag Hbs est rare en Angleterre et en Australie : dans la série de FOX et SHERLOCK (30), 36 des 40 malades porteurs de l'Ag Hbs sont des étrangers ; il n'y en a que 4 du Royaume-Uni ; dans celle des 53 H.C.A. de Mac KAY (31), l'Ag Hbs n'est retrouvé que dans deux cas.

Il est plus fréquent aux Etats-Unis : de 10 à 25 % ; WRIGHT (32) le retrouve dans 25 % des cas ; BULKLEY (20), dans 23 % ; VISHER (21), dans 22 % ; PETERS (33), dans seulement 10 %. Il est plus fréquent dans les pays tropicaux ou méditerranéens : HADZIYANNIS le note dans 40 % des cas d'H.C.A. en Grèce (34). Ainsi, la série de 45 cas Hbs qu'il analyse forme-t-elle un complément d'information et de comparaison aux séries anglo-saxonnes, dont les H.C.A. sont rarement à Ag Hbs (Par exemple, dans l'essai thérapeutique contrôlé de SUMMERSKILL, 10 % seulement de ses "Maladies chroniques actives du foie" sont à Ag Hbs).

b)- Dans ces séries, les recherches de l'Ag Hbs sont surtout faites par électro-immuno-diffusion (EID). Les techniques par fixation du complément et surtout d'hémagglutination et radio-immunologique sont beaucoup plus sensibles que l'EID et doivent être maintenant systématiquement employées dans les cas supposés sans Ag Hbs. 2 de nos malades ont été rattachés au groupe Ag Hbs, grâce à la méthode radio-immunologique.

Dans ce groupe, les discordances sont plus fréquentes, notées chez 7 malades :

- Chez 1 malade, pendant toute l'évolution avant et sous traitement (Obs. n° 23).
- Chez 4 avant traitement, alors qu'ensuite, dans les 2 cas où

la corrélation anatomo-biologique sous traitement peut être recherchée, il y a une bonne concordance (Obs. n° 17, 18, 24, 25).

- Chez 2 en cours de traitement (Obs. n° 16, 22).

Cette discordance se fait toujours dans le même sens : il y a une agressivité histologique contrastant avec l'absence d'activité biologique.

Ces constatations vont dans le sens de celles de SHERLOCK (4). HADZIYANNIS (35) également ne note une hypergammaglobulinémie que dans 50 % des cas et prononcée dans 10 %. Selon lui, "les anomalies biologiques hépatiques moins prononcées que dans l'H.C.A. à Ac AT expliquent la fréquence des discordances". Il considère "que la sévérité et le stade des lésions hépatiques sous-jacentes ne peuvent être prédits que par les examens cliniques et biologiques", d'où l'importance de l'examen histologique.

Quelle est la signification des fluctuations de l'Ag Hbs ?

Bien que les méthodes de recherche n'aient pas toujours été identiques tout au long de l'évolution, l'Ag Hbs tend à rester constant pendant des années, indépendamment des fluctuations de la maladie, induites ou non par le traitement, ce qui est en accord avec les constatations de SCHULMAN (16). WRIGHT (32) note, dans une série de 24 M.C.A., que "l'Ag Hbs n'était présent que d'une manière intermittente, habituellement avec les poussées de la maladie". Dans 2 cirrhoses de notre série, alors que la corticothérapie contrôlait l'activité, Ag Hbs n'était pas retrouvable par les méthodes antérieures, mais seulement par hémagglutination. DEICHER (36) retrouve ce fait dans une série de 9 H.C.A..

4/- Le groupe des 10 H.C.A. sans Ac AT et sans Ag Hbs présente beaucoup de similitudes avec le groupe ayant l'Ag Hbs et, on l'a vu, certains les ont regroupés pour les opposer aux

groupes ayant des Ac AT. Les discordances dans le groupe sans Ac AT et sans Ag Hbs sont plus fréquentes (7 des 10 malades), mais du même type que dans le groupe à Ag Hbs.

2 malades présentent des discordances pendant toute l'évolution (Obs. n° 26 et 27) ;

4 avant traitement (il n'y a pas eu d'examen histologique ultérieur) ; ce sont les observations n° 28, 29, 33 et 34 ;

1 sous traitement (observation n° 31).

III/- DISCUSSION GENERALE.

Une étude de concordance anatomo-biologique suppose une "fiabilité des capteurs". Les tests biologiques le sont, d'autant plus qu'ils sont répétés. Il est plus difficile de répondre pour l'examen histologique. Cette "carotte tissulaire" est-elle un bon échantillonnage du foie ? Exigeant une taille supérieure à 8 mm (et 45 % de nos prélèvements ont plus de 20 mm), nous limitons les risques d'erreur ; mais de nombreux auteurs, tels DUDLEY (59), HADZIYANNIS (35), mentionnent des cas où, sur d'importantes biopsies, l'aspect est différent au niveau de plusieurs espaces portes, passant du stade normal au stade agressif. Dans cette optique, une bonne étude a été faite par SOLOWAY (53) sur "le degré d'erreur possible de l'échantillonnage et de l'interprétation de l'hépatite chronique". 8 patients ayant une H.C.A. ont eu chacun une biopsie simultanée dans trois directions séparées d'un angle de 30°, à partir du même point d'introduction intercostal ; 5 autres l'ont eu simplement dans deux directions. Chez ces 13 malades, il y a donc 21 paires de biopsies comparables. Le degré de l'hépatite chronique, ici aussi classé en trois stades, est retrouvé identique dans 17 des 21 paires. Les quatre où il y a une discordance ne se différençiant que par un seul stade. Ainsi, cette étude permet de diminuer la res-

ponsabilité de "l'erreur d'échantillonnage" dans l'explication des discordances anatomo-biologiques dans les H.C..

Celles-ci sont pourtant fréquentes :

16 des 35 malades en présentent,
soit avant traitement,
soit sous traitement,
soit avant et sous traitement,

qui se décomposent en :

- 2 des 10 malades du groupe H.C.A. à Ac AT,
- 7 des 15 " " à Ag Hbs,
- 7 des 10 " " sans Ac AT ni Ag Hbs.

= Chez 15 malades, c'est l'activité biologique qui est en défaut, et ceci survient surtout dans le groupe sans Ac AT (14 des 15 malades). Chez 5 de ces 15 malades, les discordances surviennent tout au long de l'évolution (avant et sous traitement).

= Chez une malade, c'est l'histologie qui est en défaut. Elle a une H.C.A. à Ac AT et deux fois, chez elle, une grande activité biologique contraste avec un grade II.

Que penser du défaut de la biologie ?

1/- Si, comme nous l'avons vu, pour le groupe de l'H. C.A. à Ag Hbs, les discordances ont souvent été remarquées par les auteurs rapportant de grandes séries, en revanche les discordances ne sont que rarement et brièvement mentionnées dans la littérature, dans les autres H.C.A., en particulier à Ac AT.

Après la classification établie en 1968 par le Groupe international d'Anatomo-pathologistes (2) individualisant deux types d'hépatite chronique persistant et agressif, de nombreux auteurs, tels S. SHERLOCK (28), VIDO (48), SECHAUD (60), utilisant cette classification, ont étudié rétrospectivement leurs observations d'hépatite chronique. Ils ont montré l'aspect fondé de cette classification avec, pour chacun

des deux types individualisés, un aspect clinique, biologique, immunologique, évolutif assez bien stéréotypé. PIROTTE et RUYTERS (17) ont établi un certain nombre de paramètres cliniques et biologiques statistiquement discriminatifs : si le taux moyen des TGO est similaire dans les deux groupes au premier examen, la différence pour la V.S., les gammaglobulines, les Ac AT est hautement significative. Cependant, les discordances existent : 7 de leurs 20 H.C.A. et 2 de la série des 20 de MACLACHLAN et FENNELL (37) ont des gammaglobulines inférieures à 20 g/l. MISTILIS et BLACKBURN (18) notent également que certains patients peuvent avoir un taux normal et même bas de gammaglobulines. Il est enfin intéressant de noter que, dans la série des 63 malades de SUMMERSKILL, 10 ont des gammaglobulines inférieures à 20 g/l.

2/- L'étude de la concordance est difficile sous traitement. En effet, l'amélioration clinique, biologique et histologique n'est pas simultanée. SUMMERSKILL (7) remarque que, sous traitement, dans les cas où il y aura "guérison", celle-ci cliniquement survient dans les 3 mois, biologiquement entre 3 et 6 mois, histologiquement entre 6 et 22 mois. Il note que 33 de ses 63 malades ont une guérison clinique et biologique, mais que 12 ont encore des signes de "piecemeal necrosis" modérés ou sévères. Enfin, il remarque que 10 % des rechutes histologiques ne sont pas accompagnées de rechutes biologiques.

3/- Seul l'essai contrôle de SUMMERSKILL bénéficie d'une surveillance histologique répétée. Ainsi, 52 % des formes les plus sévères (H.C.A., hépatite subaiguë avec pont et multilobulaire) s'améliorent, pour devenir un stade d'"hépatite non spécifique" (38). Or, CARO-PATON, SHERRER et SHERLOCK (39), sur une série de 24 patients, notent qu'en dépit d'une amélioration clinique et biologique, l'aspect histologique est inchangé. La discordance ainsi créée et la différence des résultats entre les deux séries ne sont-elles pas

dues à la faible corticothérapie (5 à 10 mg de prednisone au lieu des 20 mg de prednisone en traitement d'entretien, pour SUMMERSKILL). Cette posologie corticothérapique est-elle insuffisante pour restituer une image histologique normale ou de type "non spécifique" ?

4/- Cette étude de SUMMERSKILL ne comporte que 6 malades Ag Hbs+. Il n'y a pas encore, dans la littérature, le résultat d'une grande série d'H.C.A. Hbs dont le traitement par corticothérapie serait randomisé. Certains auteurs, SHERLOCK (4), HADZIYANNIS (35) n'ont pas constaté de franche amélioration histologique sous corticoïdes ; de même pour THOMAS et CAROLI (41) qui étendent cette remarque à toutes les H.C. sans Ac AT. Nous avons alors là, bien sûr, sous traitement, les conditions d'une discordance, car l'activité biologique, elle, régresse le plus souvent sous corticothérapie.

5/- Pour ce qui est des transaminases, KALLAI (43) note l'absence de corrélation étroite entre leur taux, l'activité histologique et la nécrose cellulaire. Selon lui, un quart des H.C. hautement ou moyennement actives ont des transaminases normales. MISTILIS également ne retrouve qu'une faible corrélation entre le taux des TGO et l'étendue de la nécrose hépatique, mais cependant considère que, dans les cas individuels, leur dosage répété est le test biologique le plus fiable pour juger de l'évolution, particulièrement sous traitement.

6/- On ne peut terminer cette étude du défaut de la biologie sans mentionner plusieurs études récentes chez les porteurs chroniques de l'Ag Hbs ayant eu un contrôle histologique. Si, au Danemark, sur 24 donneurs de sang porteurs chroniques de l'Ag Hbs, REINIKE (44) ne retrouve aucune lésion histologique hépatique, par contre, successivement, SINGLETON, BOLIN et SIMON apportent des résultats intéressants. De 25

donneurs porteurs de l'Ag Hbs, SINGLETON (45) individualise un groupe de 5 patients, sans aucun signe clinique, avec des gammaglobulines normales et, comme seule anomalie biologique, une rétention modérée de la BSP et des transaminases entre la normale et X 4. La biopsie hépatique y retrouve 1 HVA, 2 HCP et 2 HCA. BOLIN (46), chez 18 patients porteurs chroniques de l'Ag Hbs, trouve 13 H.C. dont 5 de type actif avec des gammaglobulines normales et des transaminases normales chez 3. SIMON (47), étudiant 9 porteurs chroniques, retrouve 2 HCA : les gammaglobulines sont normales ; dans un cas, les transaminases sont X 8, dans l'autre X 15. Ces 9 sujets sont un bel exemple de discordance et rappellent l'indication du contrôle histologique chez les porteurs chroniques, d'autant plus qu'ils ont des transaminases élevées.

Que penser du défaut de l'histologie ?

Cette circonstance est moins fréquente et rarement mentionnée dans la littérature. SUMMERSKILL (7), dans son essai contrôlé, la note chez 2 malades qui avaient des Ac AML, des cellules LE et une histologie de type hépatite non spécifique qui ne devint qu'ultérieurement de type agressif.

Nous ne l'avons notée qu'une seule fois (Obs. n° 9) et cette H.C. était du groupe des H.C.A. à Ac AT. Cette malade présentait une grande activité biologique et n'avait histologiquement qu'un grade II.

Ce grade individualisé dans notre étude a été rencontré dans plusieurs circonstances.

On le retrouve :

- dans 6 des 8 H.C. non actives :
- 1 fois, on vient de le voir, comme "équivalent d'agressivité", dans 1 H.C.A. à Ac AT, et 1 autre fois comme stade histologique précédant de 2 mois une grande activité biologique.
- 5 fois, comme stade intermédiaire sous traitement, parallèle-

ment à l'amélioration biologique.

- 3 fois, comme un stade histologique, après traitement, sans aucune activité biologique associée. Est-ce un stade de "guérison" ? Probablement pas, puisque les 2 cas suivis ont rechuté !
- Enfin, c'est ce type 2 qui est retrouvé deux fois, à un an d'intervalle, chez un porteur chronique de l'Ag Hbs, sans aucune activité biologique et qui va développer ensuite une H.C.A. typique.

Notre série contient trop peu d'hépatites chroniques avec grade II et dont l'évolution ait été longtemps suivie, pour conclure sur la signification de ce grade ; mais l'intérêt de l'individualiser est précisément d'étudier son devenir. On le rencontre entre autres dans les hépatites chroniques qui vont ultérieurement se présenter comme des H.C.A.. Alors, quel sera le devenir des 6 H.C. non actives de notre série où il est noté :

- Ne vont-elles pas, un jour, se manifester comme une H.C.A. et, à ce sujet, VIDO (48), suivant l'évolution de 50 H.C.P. pendant plus de 4 ans, a montré que 10 % passaient au stade agressif.

- Ne vont-elles pas constituer insidieusement ces cirrhoses dites post-hépatitiques, découvertes longtemps après l'épisode hépatitique initial.

Nous ne pouvons répondre; tout du moins convient-il de surveiller ces H.C. présentant le grade II, et en particulier de les surveiller histologiquement.

La dernière étude corrélative que nous mentionnerons concerne la cirrhose. 15 des 24 biopsies ne montrent pas les critères histologiques de cirrhoses dont le diagnostic a été affirmé par la laparoscopie. Cette discordance est bien connue et mentionnée par CAROLI (49), ETIENNE (50), PARAF, SCHERRER (51). VIDO (52) note que, dans 51 % des 254 patients,

le prélèvement biopsique n'a pas révélé la cirrhose découverte à la laparoscopie. BAGGENSTOSS (53), devant ce type de cirrhose macro-nodulaire, fait les mêmes constatations : dans une série de 13 cirrhoses, il a montré que la confirmation par biopsies simultanées, faite par la technique précédemment décrite, bi ou tridirectionnelle, et les biopsies répétées d'une lésion qui est pourtant irréversible, n'était retrouvée que dans 1/3 des cas.

Il insiste, comme l'avaient fait auparavant de nombreux auteurs, ayant la pratique de la laparoscopie, sur l'importance de cet examen dans le diagnostic de cirrhose macronodulaire. A ce propos, il faut remarquer, dans notre série, qu'un tiers des biopsies sont des Drill-biopsies ; or, des 6 prélèvements qui ont confirmé histologiquement la cirrhose vue macroscopiquement, deux-tiers avaient été faits par Drill-biopsie.

Bien qu'il s'agisse d'une petite série, on peut penser que, du fait du fragment plus gros et homogène rapporté par la Drill-biopsie, celle-ci met plus facilement en évidence le stade de cirrhose constituée que la technique de prélèvement par aiguille.

C O N C L U S I O N

43 hépatites chroniques ont été revues histologiquement à l'aide d'une nouvelle classification en quatre grades : les grades 1 et 3 correspondent respectivement à l'aspect histologique de l'hépatite persistante et de l'hépatite agressive de la classification du groupe international ; le grade IV, sous-classé en A et B selon le degré d'agressivité, correspond à l'histologie de cirrhose , enfin, le grade II, individualisé dans cette étude, à la perte de l'intégrité de la lame bordante.

Dans ce travail, l'agressivité histologique a été définie par le grade III ou IV-A et l'activité histologique par l'association de TGO $\geqslant$ X 5 et de gammaglobulines $\geqslant$ 20 g/l. 35 hépatites chroniques présentant ces critères histologiques et/ou biologiques sont alors considérées comme des hépatites chroniques actives (H.C.A.).

Il est apparu que 46 % des H.C.A. avaient une discordance entre l'activité biologique et l'agressivité histologique, c'est-à-dire qu'elles présentaient soit l'une, soit l'autre, à la date d'une ou de toutes les biopsies hépatiques. Si l'étude corrélative se limite à la période avant traitement, la fréquence des discordances est similaire, à 48 %.

Ces discordances sont surtout dues à l'absence d'activité biologique contrastant avec la pré s ence d'agressivité" histologique : c'est le cas de 56 % des H.C.A. sans anticorps anti-tissus, et de seulement 10 % des H.C.A. à anticorps anti-tissus.

A l'inverse, la discordance peut être due à l'absence d'agressivité histologique contrastant avec la présence d'activité biologique : c'est le cas de 10 % des H.C.A. à anticorps

anti-tissu, seul groupe qui la présente. C'est alors un grade II que l'on retrouve à l'examen histologique.

Cette étude, d'autre part, a précisé les circonstances d'apparition de ce grade II qui rend compte des aspects histologiques difficiles à classer dans les deux cadres pathologiques de la classification du groupe international. Il a été retrouvé dans 75 % des hépatites chroniques non actives, mais également dans les formes de passage à l'hépatite chronique active. Son évolution ne peut donc être confondue avec celle du grade I, et impose, lorsqu'il est retrouvé, une surveillance attentive du malade clinique, biologique et histologique.

H.C.A. à Ac AT

N° d'observation	AVANT TRAITEMENT	SOUS ou APRES TRAITEMENT	GRADE HISTOLOGIQUE	TGO > X 5	γ > 20 g/l	Ac AT	CONCORDANCE DISCORDANCE (1)
N° 1 ± F	+		3	+	+	1/1000	C
		+	2	-	+	1/100	C
		+	1	-	-	1/100	C
N° 2 F		+	3	+	+	1/1000	C
		+	2	-	+	1/100	C
		+	1	-	-	1/100	C
		+	N	-	-	1/50	C
N° 3 F		+	3	-	+	1/500	C/D (2)
	+		3	+	+	1/50	C
		+	1	-	-	0	C
N° 4 F	+		3	+	+	1/60	C
		+	3	+	+	1/500	C
		+	N	-	-		C
N° 5 F	+		3	+	+	1/50000	C
N° 6 F	+		3	+	+	1/100	C
N° 7 ± F	+		3	-	-		D
	+		3	-	-	1/100	D
		+	3	-	-	1/50	D
		+	3	-	-	1/50	D
N° 8 ± F	+		N	-	-	0	C
	+		2	+	-	1/50	C
N° 9 ± F	+		2	+	+	+ taux ?	D
		+	2	-	+	1/1000	C/D (2)
N° 10 ± F		+	3	-	-	1/100	C/D (2)
		+	2	-	-	1/5	C
		+	2	-	-	1/50	C

(±) Observation résumée.

(1) C et D indiquent CONCORDANCE et DISCORDANCE.

(2) Discordance artificielle en début de corticothérapie : l'activité biologique disparaît, alors que l'agressivité histologique est encore inchangée.

H.C.A. à Ag Hbs

N° d'OBSERVATION	AVANT TRAITEMENT	SOUS OU APRES TRAITEMENT	GRADE HISTOLOGIQUE	TGO ⩾ X 5	γ ⩾ 20 g/l	CONCORDANCE DISCORDANCE
N° 11 F		+	3	-	-	C/D (1)
		+	1	-	-	C
N° 12 F		+	3	-	-	C/D (1)
		+	N	-	-	C
N° 13 F		+	4 A	-	-	C/D (1)
N° 14 F	+		3	+	+	C
N° 15 F	+		3	+	+	C
	+		3	+	+	C
		+	4 A	+	+	C
N° 16 F	+		4 A	+	+	C
		+	4 A	+	-	D
N° 17 M	+		3	-	-	D
		+	4 B	-	-	C
N° 18 M	+		4	-	-	D
		+	1	-	-	C
N° 19 M		+	4 B	-	-	C
		+	4 B	-	-	C
N° 20 F		+	2	-	-	C
		+	1	-	-	C
N° 21 M		+	2	-	-	C
		+	2	-	-	C

.....

H.C.A. à Hbs (Suite)

N° d'OBSERVATION	AVANT TRAITEMENT	SOUS OU APRES TRAITEMENT	GRADE HISTOLOGIQUE	TGO ⩾ X5	γ ⩾ 20 g/l	CONCORDANCE DISCORDANCE
N° 22 ∓ M	+		2	-	-	C
	+		2	-	-	C
		+	3	+	-	D
		+	2	-	-	C
N° 23 ∓ M	+		3	+	-	D
		+	3	-	+	D
		+	3	-	-	D
N° 24 ∓ M	+		4 A	-	+	D
N° 25 ∓ M	+		3 A	-	-	D
	+		3	-	-	D

(∓) Observation résumée.

(1) Discordance artificielle en début de corticothérapie ; l'activité biologique disparaît alors que l'agressivité histologique est encore inchangée.

H.C.A. sans Ac AT et sans Ag Hbs

N° d'OBSERVATION	AVANT TRAITEMENT	SOUS OU APRES TRAITEMENT	GRADE HISTOLOGIQUE	TGO ≥ X5	γ ≥ 20 g/l	CONCORDANCE DISCORDANCE
N° 26 ⁂ M	+		3	+	-	D
		+	3	-	-	D
		+	3	-	-	D
		+	3	+	-	D
		+	3	-	-	D
		+	3	-	-	D
N° 27 ⁂ M	+		3	+	-	D
		+	3	-	-	D
N° 28 ⁂ M	+		3	+	-	D
N° 29 F	+		3	+	-	D
N° 30 F	+		3	+	+	C
N° 31 M	+		3	+	+	C
		+	3	+	-	D
N° 32 M	+		3	+	+	C
		+	2	-	-	C
N° 33 M	+		3	-	-	D
N° 34 M	+		3	-	-	D
N° 35 M		+	1	-	-	C

(⁂) Observation résumée.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Femme de 71 ans, dont l'ictère apparu après un syndrome pseudo-grippal a la mi-Février 1974, dure jusqu'en Avril. La malade est alors asthénique ; le foie est ferme, non augmenté de volume ; les TGO sont X 10, les gammaglobulines à 34 g/l, l'albuminémie à 31 g/l; le test au Thymol à 74 VV (Normale $<$ 10), la bilirubinémie totale à 88 mg/l, le taux de prothrombine à 77 %. L'Ag Hbs n'est pas retrouvé par électro-immunodiffusion. Les Ac AML sont positifs au 1/1000, les A.N. positifs au 1/2000. La laparoscopie montre un foie ferme et vallonné ; l'histologie est de grade III. La corticothérapie, débutée à 40 mg, puis progressivement diminuée sur 6 mois à 10 mg/j, est efficace : en Octobre 1974, l'état général est bon, le foie encore ferme, les TGO sont à 32 UF (Normale $<$ 45 UF), les gammaglobulines à 23 g/l, l'albuminémie à 42 g/l, le taux de prothrombine à 90 %, le test au thymol à 31 VV, le K_1 de BSP à 7,3 %. L'histologie hépatique est de grade II, les Ac AML à 1/100 et les AN à 1/100. La corticothérapie est maintenue à 10 mg jusqu'en Juillet 1975 : la malade est alors en bon état général ; les TGO sont à 28 UF, les gammaglobulines à 14 g/l, le test au thymol à 13 UV, le K_1 de BSP à 14 %, les Ac AML à 1/10 et les Ac AN à 1/10. L'histologie est de grade I et la corticothérapie a pu être diminuée à 5 mg/j.-

OBSERVATION N° 7

Femme de 61 ans, dont, au décours d'un ictère, une laparotomie, en Juin 1973, a révélé une cirrhose avec hypertension portale. "L'histologie est celle d'une hépatite chro

nique". Plusieurs subictères dans les 10 mois suivants ont fait répéter bilans hépatiques et biopsies. L'état général est alors bon, le foie très ferme et augmenté de volume. Les transaminases sont au maximum à 130 UF, les gammaglobulines à 15 g/l. Le K_1 de BSP est à 4,1 %. L'Ag Hbs n'est pas retrouvé (E.I.D.). Les Ac AML sont absents, les Ac AN positifs au 1/100. Les deux histologies prélevées par ponction-biopsie intercostale sont de grade III. Une corticothérapie est commencée en Avril 1974 à 40 mg/j., puis rapidement diminuée à 15 mg/j, posologie maintenue jusqu'en Juin 1975. Les transaminases n'ont jamais dépassé sous traitement 140 UF et les gammaglobulines 16 g/l. Les Ac AN sont positifs au 1/50, le K_1 de BSP est à 6,6 %. Les deux nouveaux contrôles histologiques sous traitement sont toujours de grade III.

OBSERVATION N° 8

Femme de 26 ans, sans antécédent d'ictère, chez qui l'examen clinique et une thrombopénie font découvrir, en Juillet 1974, laparoscopiquement, une cirrhose macronodulaire avec hypertension portale. Le bilan hépatique est peu perturbé : les TGO sont à 67 UF, la bilirubinémie totale à 15 mg, les gammaglobulines à 12 g/l, le taux de prothrombine à 75 %, les Ac AML absents. Le K_1 de BSP est à 9,9 %. L'histologie hépatique est normale, malgré la cirrhose vue laparoscopiquement. Deux mois plus tard, la malade est subictérique, les transaminases à 236 UF, les gammaglobulines à 18 g/l. Les Ac AML sont positifs au 1/50. L'histologie est de grade II ; ce n'est que deux mois plus tard, en Décembre 1974, alors que les TGO sont à 185 UF, les gammaglobulines à 30 g/l, que sera débutée la corticothérapie. Celle-ci est efficace, tout du moins cliniquement et biologiquement, puisqu'en Juillet 1975 les TGO sont à 65 UF et les gammaglobulines à 12 g/l. Il n'y a pas eu de nouveau contrôle histologique.

OBSERVATION N° 9

Femme de 21 ans, ayant fait un ictère cytolytique en Octobre 1973, six semaines après des injections intra-musculaires. Une rechute ictérique en Mars 1974 la fait hospitaliser : elle est asthénique, aménorrhéique, présente pendant une semaine une éruption en aile de papillon. Le foie est peu augmenté de volume ; les TGO sont à 220 UF, les gammaglobulines à 24,6 g/l, le taux de prothrombine à 82 % et l'albuminémie à 40 g/l. L'Ag Hbs n'est pas retrouvé (E.I.D.); les Ac AML et AN sont présents (taux ?). Le test de Waaler-Rose est positif au 1/256e. L'histologie est de grade II. La prednisolone à la dose de 20 mg/j améliore l'état général, et fait baisser la transaminasémie à 120 UF, mais ne prévient pas une rechute en Juillet 1974 avec des TGO à 420 UF, des gammaglobulines à 34 g/l, des Ac AML positifs au 1/1000 et des Ac AN positifs au 1/500.
L'histologie hépatique est toujours de grade II. La prednisolone à la dose de 30 mg/j a de nouveau été efficace cliniquement et biologiquement, avec, en Novembre 1974, une transaminasémie normale et des gammaglobulines à 19 g/l ; mais il n'y a pas eu de troisième contrôle histologique.

OBSERVATION N° 10

Mme G..., 41 ans, présente un ictère progressif, cytolytique et cholestatique, en Novembre 1973, qui s'améliore spontanément en Décembre ; mais elle présente encore, le 28 Décembre, une hépatomégalie, une bilirubinémie à 40 mg, des phosphatases alcalines à 182 U (Normale <35), des TGO à 350 UF, des gammaglobulines à 20 g/l. L'Ag Hbs n'est pas retrouvé. Les Ac Anti-Noyau et anti-ADN sont positifs au 1/100. Une corticothérapie est débutée le 29/12 à 30 mg/j, qui, en trois semaines, améliore le bilan hépatique, les TGO étant à 85 UF, les gammaglobulines à 16 g/l, la bilirubinémie à 14 mg; mais les phosphatases alcalines restent élevées et surtout la

malade ayant de nouvelles crises typiques de coliques hépatiques, une laparotomie est faite le 18 Janvier 1974 : les voies biliaires sont libres, le foie est "gros, dur, à surface régulière". L'histologie est de grade III. La corticothérapie est maintenue et progressivement diminuée, avec arrêt à la mi-Mars 1975 ; les transaminases et les gammaglobulines sont alors normales, l'histologie est de grade II, les Ac AN positifs au 1/5 et les Ac AML à 1/50. Deux mois plus tard, toujours sans traitement, les TGO sont à 150 UF, les gammaglobulines à 12 g/l et l'histologie toujours de grade II. Cinq mois plus tard, une rechute clinique avec une grande activité biologique, sans contrôle histologique, fera reprendre la corticothérapie qui sera une nouvelle fois efficace.

OBSERVATION N° 22

Mr. P..., 25 ans, a un antécédent d'ictère à l'âge de 5 ans et l'Ag Hbs est découvert chez ce donneur de sang en Février 1971. Un premier bilan est fait en Avril 1971 : le malade est en bon état général, le foie est ferme, débordant de 3 cm le rebord costal ; les SGOT sont à 60 UI (Normale <12), les gammaglobulines à 10,5 g/l, le test au thymol à 19 U.V. ; un deuxième bilan, en Juillet 1972, est identique et complété par une histologie hépatique montrant un grade II ; un troisième bilan est fait en Juin 1973 : l'examen clinique du foie est inchangé, les TGO sont à 36 UI, les gammaglobulines à 8,4 g/l, le thymol à 10 U, l'Ag Hbs toujours présent et l'aspect histologique toujours de grade II.

C'est un mois plus tard, en Juillet 1973, qu'un ictère apparaît avec des TGO à 60 UI, des gammaglobulines à 13,7 g, un test au thymol à 44 UV. Une corticothérapie à la prednisone est instituée, d'abord 30 mg/j, ce qui fait disparaître l'ictère et normaliser le taux des TGO , mais à la diminution posologique de la prednisone, le taux des TGO remonte avec, en Septembre 1973, un résultat à 70 UI, mais toujours des gam-

maglobulines à 9 g/l, contrastant avec une agressivité histologique bien attestée par le grade III. La prednisone sera cependant laissée à la même dose de 10 mg/j et les transaminases se normalisent. Jusqu'en Septembre 1974, sous traitement d'entretien à 10 mg/j., l'examen clinique est normal, de même que le taux de TGO et de gammaglobulines. Un contrôle histologique montre toujours un grade II. Cependant, fin 1974, une rechute cytolytique, nécessitant une augmentation posologique, témoigne bien de la maladie chronique sous-jacente.

OBSERVATION N° 23

Mr. L..., 60 ans, a un antécédent d'ictère en 1929 et un subictère en Avril 1970. Nous le voyons pour la première fois en Juin 1971, avec une asthénie, des hépatalgies et un tableau clinique de cirrhose compensée ; les TGO sont à 58 UI (Normale <12), les gammaglobulines à 15 g, le test au thymol à 25 UV, l'albuminémie à 39 g/l et la rétention de la BSP à la 45ème minute à 10 %. L'Ag Hbs est positif par méthode d'EID et de fixation du complément. Le prélèvement hépatique fait par ponction-biopsie transpariétale est de grade III. La corticothérapie, instituée en Janvier 1971 et maintenue jusqu'en Octobre 1974 entre 20 et 30 mg/j, est peu efficace : les TGO sont entre 20 et 40 UI, les gammaglobulines entre 18 et 22 g, le temps de prothrombine à 40 %, l'albuminémie diminue et l'histologie reste de grade III. Les 100 mg d'Azathioprive, ajoutés de Janvier à Octobre 1974, n'éviteront pas la survenue d'une décompensation oedémato-ascitique en Août 1974. Début Octobre, les TGO ne sont qu'à 24 UI et les gammaglobulines à 15 g/l, contrastant avec le prélèvement biopsique qui est de type III. Le malade décède fin Octobre 1974, dans un tableau d'encéphalopathie, et la vérification anatomique révèle un hépatome sur cirrhose, méconnu par la laparoscopie et l'examen histologique fait un mois plus tôt.

OBSERVATION N° 24

Mr. C... a 55 ans et a eu une hépatite virale en Décembre 1972, apparemment banale ; mais en Novembre 1973, à l'occasion d'une glomérulonéphrite aiguë, on note des gammaglobulines à 30 g et un K_1 de BSP à 5,7 %. Il sera hospitalisé en Février 1974, dans le Service du Pr. BARIETY, où l'on note une petite hypertension artérielle à 18/12, une insuffisance rénale débutante et, à la biopsie rénale, un aspect de glomérulopathie pariéto-prolifération. Le test au Latex est très positif ; il existe une cryoglobulinémie. L'antigène Hbs étant retrouvé positif (EID), on poursuit les investigations hépatiques : les gammaglobulines sont à 26 g/l, le test au thymol à 46 UV. Les TGO ne sont qu'à 54 UF, alors que le prélèvement hépatique montre une cirrhose très agressive histologiquement.

OBSERVATION N° 25

Mr. C..., 44 ans, a une hépatite virale aiguë en Mai 1973, pour laquelle il reçoit, pendant 15 jours, 15 mg de prednisone. Nous le voyons en Octobre 1973 pour une hypertransaminasémie persistante : le malade est asthénique, le foie un peu gros et très ferme; les TGO sont à 160 UF, les gammaglobulines à 12 g/l, le test au thymol à 7 UV, la rétention de BSP à 18 % à la 45ème minute. L'Ag Hbs est retrouvé positif (par EID). Le prélèvement biopsique hépatique est de grade III. Un antécédent d'ulcère gastrique fait s'abstenir de corticothérapie. Le malade est revu six mois plus tard, en Avril 1974, avec le même bilan : les TGO sont à 73 UF, les gammaglobulines à 14 g/l, le test au thymol à 9 UV, l'Ag Hbs est toujours positif et l'histologie toujours de grade III.

OBSERVATION N° 26

Mr. P..., 25 ans, a eu un ictère cytolytique évocateur d'hépatite virale aiguë, en Août 1968. 15 mg de prednisone pendant six semaines améliorent l'état général et font diminuer la transaminasémie ; mais à l'arrêt de la corticothérapie, à la mi-Octobre, le malade fait une rechute ictérique et cytolytique. La corticothérapie est reprise à la dose de 50 mg de prednisone à la mi-Décembre, progressivement diminuée et arrêtée le 1er Mai 1969. Le malade est alors en bon état général, le foie déborde de 3 cm, les TGO sont à 37 U (Normale $<$ 30 U), les gammaglobulines à 8,5 g/l, le test au thymol à 2,2 (Normale $<$4), l'albuminémie à 47 g/l. Une rechute un mois plus tard avec ictère, TGO à 450 UF, taux de prothrombine à 45 %, gammaglobulines à 8 g/l, fait faire un contrôle histo-endoscopique : la laparoscopie montre un lobe gauche mince et lisse et 4 ou 5 macronodules sur le lobe droit. L'histologie est de grade III. La prednisone est alors reprise à 60, puis 50 mg/j., puis diminuée et maintenue pendant 4 ans à 10, puis 5 mg/j.- Pendant cette longue corticothérapie, bien tolérée, le malade est en bon état général, mais les TGO restent vers 60 U. (Normale $<$30) avec volontiers un taux plus élevé à chaque palier dégressif ; les gammaglobulines restent à 12 g/l, mais les cinq prélèvements hépatiques répétés pendant ces 4 ans restent de grade III.

Il n'y a donc pas de guérison histologique. Depuis 1973, le malade est toujours en bon état général, sans tableau clinique de cirrhose. Il n'y a pas eu de nouveau contrôle histo-laparoscopique, mais le malade a présenté deux poussées de cytolyse biologique qui n'ont cependant pas nécessité la reprise de la corticothérapie.

OBSERVATION N° 27

Mr. B..., 41 ans, a eu une hépatite de type A en Février 1974. Trois mois plus tard, il est encore asthénique, le foie

déborde de 5 cm le rebord costal, les TGO sont à 500 UF (Normale <45 UF), les gammaglobulines à 12 g/l, le test au thymol à 13 UV (Normale <10), le K_1 de BSP à 3,5 %. La laparoscopie montre un lobe droit atrophique et d'importants remaniements fibreux du lobe gauche avec deux macronodules ; il n'y a pas de signes d'hypertension portale. L'histologie est de grade III. Après 4 mois de corticothérapie, débutée à 50 mg/j., puis régulièrement dégressive, le malade est en bon état général, le taux des TGO est normal, de même que celui des gammaglobulines. Le K_1 de BSP est à 9,9 %. Les constatations laparoscopiques sont identiques, l'histologie est toujours de grade III. La corticothérapie a été arrêtée sans rechute clinique ni biologique, mais le recul n'est que de 6 mois !

OBSERVATION N° 28

Mr. Pr..., 53 ans, a un antécédent d'ictère en 1942 et une rechute ictérique de Mai à Octobre 1974. La cytolyse est importante en Août 1974, avec des TGO à 1.000 UF (Normale < 45 UF) ; elle diminue spontanément, mais continue à fluctuer aux environs de 200 UF, jusqu'en Juin 1975. Nous le voyons à cette date, à l'occasion d'un ictère. Il a une hépatomégalie ferme et sensible, les TGO sont à 950 UF, les TGP à 690 UF, la bilirubinémie à 51 mg/l, les gammaglobulines à 14 g/l, le test au thymol à 16 UV, le taux de prothrombine à 69 %. La recherche des Ac AT et de l'Ag Hbs est négative. Il existe des immuns complexes circulants. A la laparoscopie, on retrouve une cirrhose macronodulaire avec hypertension portale; l'histologie est de grade III. Une corticothérapie est débutée en Juillet 1975, à la dose de 20, puis 40 mg de prednisolone. Elle semble cliniquement et biologiquement efficace, le bilan biologique de Septembre 1975 montrant une bilirubinémie à 19 mg/l, des TGO à 144 UF, des gammaglobulines à 11 g/l, un taux de prothrombine à 95 %. Il n'y a pas eu de nouveau contrôle histologique.

B I B L I O G R A P H I E

(1) - GEALL (M.G.), SCHOENFELD (L.J.), SUMMERSKILL (W.H.J.) - (1968) - Classification and treatment of chronic active liver disease.- Gastro-enterology 55, 724.

(2) - DE GROOTE I., DESMET V.J., GEDIGK P., KORB G., POPPER H., POULSEN H., SCHERRER P., SCHMID M., THALER H., UEHLINGER F., WEPLER W. - (1968) - A classification of chronic hepatitis.- Lancet, 2, 626-628.

(3) - BOYER J.L., KLATSKIN G.- (1970) - Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. Prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis).- New-Engl. J. Med., 283, 1063.

(4) - SHERLOCK S. - (1974) - Chronic hepatitis.- Gut., 15, 581-597.

(5) - MISTILIS, STEVEN P., SKYRING A.P., BLACKBURN C.R.B.- (1968) - Natural history of active chronic hepatitis.- I : Aust. Ann. Med. 17, 214. - II : Aust. Ann. Med. 17, 277.

(6) - REYNOLDS T.B., PETERS R.L. and YAMADA S.- (1971) - Chronic active and lupoïd hepatitis caused by a laxative, oxyphenisation.- New-Engl. J. Med. 285, 813-820.

(7) - SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.M.J., BAGGENTOSS A.M., GEALL M.G., GITNICK G.L., ELVEBACK L.R. and SHOENFIELD L.J.- (1972) - Clinical, biochemical and histological remission : a controlled study of treatments and early prognosis.- Gastro-enterology, 63, 820-833.

(8) - COOK G.C., MULLIGAN R. and SHERLOCK S. (1971) - Controlled

prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitus.- Quart. J. Med., 40, 159-185.

(9) - DUNAY-LYON I.M., STERN R.B. and WILLIAMS R. (1973) - Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis.- Lancet, 1, 735-737.

(10) - STERNLIEB I. and SCHEINBERG I.H.- (1972) - Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease.- Ann. Intern. Med. 76, 59-64.

(11) - Non suppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. Vol. III : Progress in Liver Diseases. Edited by Popper H. and Shaffner F., London, Heinemann, 1970 : 336-354.

(12) - RODES J., BRUGUERA M., BORDAS J.M. et al. (1971) - Chronic active hepatitis with features of primary biliary cirrhosis.- Lancet, 1 : 1184-1185.

(13) - GOLDSTEIN G.B., LAM K.C., MISTILIS S.P. (1973) - Drug induced active chrono hepatitis.- Am. J. Dig. Dis. 18, 177-184.

(14) - MADDREY W.C. and BOITNOTT J.K. (1973) - Isoniazid hepatitis.- Ann. Intern. Med. 79, 1-12.

(15) - BIANCHI L. (1973) - Fortschritte bei chronischen Leberer Krankungen.- Med. Welt 24/ Heft 21, 847-851.

(16) - SHULMAN N. Raphael - Hepatitis associated Antigen (1970) - Amer. J. Med. 49, 669-689.

(17) - PIROTTE J., RAUBER G., RUYTERS L. (1972) - Hépatite chronique persistante et hépatite chronique agressive. Corrélations entre l'aspect histologique, le tableau clinique et les données biologiques et immunologiques.- Arch. Fr. Mal. App. Digestif 61, 1-2, 7-18.

(18) - MISTILIS, STEVEN P., BLACKBURN C.R.B.- Active chronic

hepatitis. (1970) - Amer. J. Med. 48, 484-494.

(19) - POPPER H., SCHAFFNER F. (1971) - The vocabulary of chronic hepatitis.- New-Engl. J. Med. 284, 1154-1156..

(20) - BULKLEY et coll. (1970) - Distinction in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis associated antigen.- Lancet 2, 1323-1326.

(21) - VISCHER T.L. (1970) - Australia Antigen and auto-antibodies in chronic hepatitis.- Brit. Med. J. 2, 695-698.

(22) - DIETRICHSON O., NIELSEN J.O., ELLING P., CHRISTOFFERSEN P. (1973) - The relevence of a serological classification of chronic hepatitis.- Acta path. Microbiol. Scand. Section B, 81 : 519-524.

(23) - SHERLOCK S.- The immunology of liver disease. (1970).- Am. J. Med. 49, 693.

(24) - DUDLEY F.J., O'SHEA M.J., AJDUKIEWICZ A. and SHERLOCK S.- (1973) - Serum auto-antibodies and immunoglobulins in hepatitis associated antigen (HAA) positive and negative liver disease.- Gut. 14, 360-364.

(25) - WRIGHT R. (1970) - Australia Antigen smooth muscle antibody in acute and chronic hepatitis.

(26) - POPPER H. (1971) - The problem of hepatitis.- Am. J. Gastr. 55, 335.

(27) - VERNACE S.J., VARGERES R., PARONETTO F. and SCHAFFNER F. (1970) - Immune reactions and Australia (HAA) antigen in chronic aggressive hepatitis.- Gastro-enterology 60, 182.

(28) - BECKER M.D., SCHERRER P.J., SHERLOCK S. (1970) - Prognosis of chronic persistent hepatitis.- Lancet 1, 53.

(29) - MACKAY I.B., TAFT L.I., COWLING D.C. (1956) - Lupoïd hepatitis.- Lancet 2, 1323.

(30) - FOX R.A., NIAZI S.P. and SHERLOCK S. (1969) - Hepatitis associated antigen in chronic liver disease.- Lancet 2, 609-612.

(31) - MATTHEWS J.D. and MACKAY I.R. (1970) - Australia antigen in chronic hepatitis in Australia.- Brit. Med. J. 1, 259-261.

(32) - WRIGHT R., Mc COLLUM R.W., KLATSKIN G. (1969) - Australia Antigen in acute and chronic liver disease.- Lancet 2, 117-121.

(33) - PETERS R.L., REDEKER A.G., REYNOLDS T.B. (1970) - Persistence of hepatitis associated antigen and its relationship to chronic liver disease. (Abstract).- Gastro-enterology, vol. 58, n° 2, 309.

(34) - HADZIYANNIS S.J. and al. (1971) - Hepatitis associated antigen and tissue antibodies in active chronic hepatitis, in Digestion, vol. 4, n° 3, p. 149.

(35) - HADZIYANNIS S.J. (1974) - Chronic viral hepatitis. Clinics in Gastro-enterology, vol. 3, n° 2, 391-408.

(36) - DEICHER (1972) - More evidence of persistent viral infection in chronic liver disease and cirrhosis (abstract). - Digestion, n° 5, 221.

(37) - MACLACHLAN M.L., RODNAN G.R., COOPER W.M., FENNEL A.H. (1965) - Chronic active (lupoïd) hepatitis;a clinical, serological and pathological study of 20 patients.- Ann. Int. Med. 62, 425.

(38) - BAGGENTOSS A.H., SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.H.J. and al. (1972) - Chronic active liver disease. The range of histologic lesions, their responses to treat-

ment and evolution.- Hum. Pathol. 3 : 183-198.

(39) - CARO-PATON A., SHERRER P.J., HEATHCOTE J., SHERLOCK S.- (1973) - Effects of corticosteroïd therapy on liver histology in active chronic hepatitis.- Digestion, vol. 8, n° 5, 470.

(40) - JAVITT N.B. -(1973) - Chronic active hepatitis (editorial) - Am. J. Med. 55, 733-735.

(41) - THOMAS M., GATEAU Ph., NUSINOVICI V., CAROLI J. (1973) - Rapport de l'antigène Australia et des anticorps anti-tissus avec l'aspect histologique et l'évolution. A propos de 75 cas.- Méd., Chir., Dig. 2, 323-331.

(42) - WALDENSTRÖM J. (1950) - Leber Blutprotein und Nahrungseiweis Stofwechs - krh Sonderband XV Taqung, Bad Kissingen, p. 8.

(43) - KALLAI L., HAHN A., RÖDER V., ZUPANIC V. (1964) - Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic diseases of the liver.- Acta Medica Scandinavica, vol. 175, fasc. 1, 49-56.

(44) - REINICKE V., DYBKJAER E., POULSEN H., BANKE O., LYLLOFF K. and NORDENFELT E. (1972) - A study of Australia antigen positive blood donors and their recipients with special reference to liver histology.- New-Engl. J. Med. 286, 867-870.

(45) - SINGLETON J.W., FITCH R.A., MERRILL D.A., KOHLER P.F. and RETTBERG W.A.H. (1971) - Liver disease in Australia antigen positive blood donors.- Lancet, 2, 785-787.

(46) - BOLIN T.D., DAVIS A.E. and LIDDELOW A.G. (1973) - Liver disease and cell-mediated immuny in hepatitis, associated antigen (HAA) carriers.- Gut., 14, 365-368.

(47) - SIMON, JEROME B. and PATEL, SUBHASH K. (1974) - Liver

disease in asymptomatic carriers of hepatitis B antigen.- Gastro-enterology 66, 1020-1028.

(48) - VIDO I., SELMAIR H., WILDHIRT E. und ORTMANS H. (1969) - Zur Prognose der chronischen Hepatitis 1 Formen und Entwicklungsstadien.-Dtsch. Med. Wschr. 94, 2215-2222.

(49) - CAROLI J., RICORDEAU P. (1961) - Value of peritoneoscopy and peritoneoscopic photography in color and of scintillography on the diagnosis of liver diseases.- In "Progress in Liver Disease", Grune and Stratton, edit., New-York, p. 296-314.

(50) - JOST B., CHAPUT J.C., ETIENNE J.P. (1972) - Les aspects cliniques et évolutifs de l'hépatite chronique.- Gaz. Méd. de France, tome 79, n° 20, 3467-3474.

(51) - SHERRER (1970) - Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis.- Gut. 11, 275-278.

(52) - VIDO I., WILDHIRT E. (1969) - Korrelation des laparoskopichen und histologischen Befundes bei chronischer hepatitis und Leberzirrhose.- Deutsch. Med. Wschr. 94 : 1 1633-1637.

(53) - SOLOWAY, ROGER D., BAGGENTOSS, ARCHIE H., SCHOENFIELD, LESLIE J. and SUMMERSKILL W.H.J. (1971) - Observer Error and Sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy.- Am. J. Digestive Diseases, vol. 16, 1082-1086.

(54) - NUSINOVICI V. (1972) - Thèse : Les hépatites chroniques à propos de 114 observations. Faculté de Médecine Saint-Antoine.

(55) - DIETRICHSON (1975) - Chronic active hepatitis. Aetiological considerations based on clinical and serological studies.- Scand. J. Gastro-ent. 10, 617-624.

(56) - BIANCHI and al. (1972) - Occurrence of Australia antigen in chronic hepatitis in Italy.- Gastro-enterology, 63, 482.

(57) - GUARDIA J., BACARDI R., GRAS J. (1970) - Australia Antigen in Spain.- Lancet, 1970, 1, 1007.

(58) - KRASSNITSKY O., PESENDORFER F., WEWALKA F.- (1970) - Australia serum hepatitis antigen in patients with liver disease.- Deutsch Medizine Wochenschrift 95, 249.

(59) - DUDLEY F.J., SHERRER P.J., SHERLOCK S. (1972) - Natural history of hepatitis associated antigen positive chronic liver disease.- Lancet, 2, 1388-1393.

(60) - SECHAUD (1970) - Diagnostic et évolution histologique des hépatites chroniques.- Schweiz. Med. Wochenschr. 100, 2026-2032.

VU & PERMIS D'IMPRIMER,

Le Président
de l'Université Paris-Sud,

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris-Sud,

Pr. J.-P. ETIENNE

Le Président du Jury de thèse,

Pr. J.-P. ETIENNE